

Malignes Melanom

Checkpoint-Blockade bewährt sich als adjuvante Therapie im Frühstadium

Die in fortgeschrittenen Stadien des malignen Melanoms bereits etablierte Checkpoint-Blockade bewährt sich auch in früheren Stadien: In der Studie KEYNOTE-716 wurde mit dem PD-1-Hemmer Pembrolizumab bei Patienten mit einem vollständig resezierten Melanom im Stadium IIB oder IIC das Risiko für Rezidive, Tod und Fernmetastasen im Vergleich zu Plazebo reduziert.

In der Schweiz erkranken jährlich zirka 3200 Personen neu an einem malignen Melanom, etwa 290 sterben jährlich an dieser fünfthäufigsten Krebsart (1). Die häufigste Behandlungsoption ist die chirurgische Entfernung des Melanoms. Allerdings reicht die Resektion auch in frühen Stadien oft nicht aus: In den ersten 5 Jahren nach operativer Resektion kommt es bei 32 Prozent der Patienten im Stadium IIB und bei 46 Prozent derer im Stadium IIC zu einem Rezidiv (2). Die melanomspezifische 5-Jahres-Überlebensrate liegt für Patienten im Stadium IIB bei 87 Prozent und im Stadium IIC bei 82 Prozent (3). Diese Zahlen machen den Bedarf an einer effektiven adjuvanten Therapie auch in diesen frühen Melanomstadien deutlich.

Positive Ergebnisse der Studie KEYNOTE-716

Für Patienten in fortgeschrittenen Melanomstadien gehört die adjuvante Immuntherapie aufgrund der positiven Studiendaten bereits zum Therapiestandard (4). In der randomisierten, plazebokontrollierten Doppelblindstudie KEYNOTE-716 wurde dieses Konzept nun auch bei Patienten mit vollständig reseziertem Melanom im Stadium IIB

oder IIC erprobt. Insgesamt 976 Patienten (≥ 12 Jahre) erhielten alle 3 Wochen entweder 200 mg Pembrolizumab (bzw. bei Patienten unter 18 Jahren 2 mg/kg KG, maximal 200 mg) oder Plazebo. Die adjuvante Therapie wurde bis zum eventuellen Auftreten eines Rezidives oder eines Therapieabbruchs aufgrund von Toxizität, maximal über 1 Jahr durchgeführt (4).

Als primärer Endpunkt wurde das rezidivfreie Überleben (RFS), definiert als Zeitintervall von der Randomisierung bis zum Auftreten eines ersten Rezidives beziehungsweise bis zum Tod, bestimmt. Das mit dem RFS bestimmte Rezidiv- und Sterberisiko wurde innerhalb einer 3-jährigen Nachbeobachtungszeit (Median 39,4 Monate) in der Pembrolizumab-Gruppe gegenüber der Plazebogruppe um 38 Prozent reduziert, mit einem RFS von 76,2 Prozent unter Pembrolizumab und 63,4 Prozent unter Plazebo (5).

Gleichzeitig sank unter Pembrolizumab das Risiko für Fernmetastasen, das als sekundärer Endpunkt ermittelt wurde, um 41 Prozent: Bei adjuvanter Checkpoint-Blockade blieben 84,4 Prozent frei von Fernmetastasen, bei Plazebo-Gabe nur 74,7 Prozent (5). In Subgruppenana-

lysen bestätigte sich der Vorteil der adjuvanten Therapie über alle Subgruppen. Das Sicherheitsprofil von Pembrolizumab erwies sich nach Angaben der Studienautoren als überschaubar und konsistent mit früheren Berichten.

Resultate führten zur Zulassungserweiterung

Diese Ergebnisse seien eine weitere Bestätigung für den Einsatz von Pembrolizumab als adjuvante Therapie bei Patienten mit reseziertem Melanom im Stadium IIB oder IIC, so das Fazit der Autoren.

Aufgrund dieser Daten hat Swissmedic die Zulassung für Pembrolizumab (Keytruda®) erweitert; der Checkpoint-Hemmer ist nun auch zur Behandlung von Erwachsenen mit Hochrisiko-Melanom im Frühstadium IIB/IIC zugelassen (6). ■

Adela Žatecky

Referenzen:

1. Bundesamt für Statistik. Nationale Krebsstatistik. Krebs, Neuerkrankungen und Sterbefälle 2016-2020. Veröffentlicht am 12.12.2023.
2. Lee AY et al.: Patterns and timing of initial relapse in pathologic stage II melanoma patients. *Ann Surg Oncol.* 2017;24(4):939-946. doi: 10.1245/s10434-016-5642-0
3. Gershenwald JE et al.: Melanoma staging: evidence-based changes in the American Joint Committee on Cancer (AJCC) Eighth Edition Cancer Staging Manual. *CA Cancer J Clin.* 2017;67(6):472-492.
4. Luke JJ et al.: Pembrolizumab versus placebo as adjuvant therapy in completely resected stage IIB or IIC melanoma (KEYNOTE-716): a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet.* 2022;399(10336):1718-1729. doi:10.1016/S0140-6736(22)00562-1
5. Luke JJ et al.: Pembrolizumab Versus Placebo as Adjuvant Therapy in Resected Stage IIB or IIC Melanoma: Final Analysis of Distant Metastasis-Free Survival in the Phase III KEYNOTE-716 Study. *J Clin Oncol.* 2024;JCO2302355. doi: 10.1200/JCO.23.02355
6. Fachinformation Keytruda® (Pembrolizumab), swissmedicinfo.ch; Zulassungsstand 03/2024